

## **Fitocannabinoides en Cuidados Paliativos: dolor, depresión e insomnio**

*Nataly Bolaños Terán*  
*KANNAB S.A.S*  
*Manizales, Colombia*

**Resumen:** Introducción: Cuidados paliativos es un abordaje integral para mejorar la calidad de vida del paciente y su familia, tratando de aliviar el dolor, sufrimiento y agonía física, emocional y espiritual (OMS, 2010). Con el uso de fitocannabinoides en dicha población se ha tratado de controlar y disminuir algunos síntomas de dolor crónico, depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio, náuseas, emesis, agotamiento; además utilizado como coadyuvante en quimioterapia y radioterapia paliativa, manejo terapéutico alopático. En la actualidad, varios estudios han confirmado las propiedades terapéuticas de los cannabinoides en diversas patologías, pero en cuidados paliativos encontramos poca evidencia científica manejada con fitocannabinoides. Para el tratamiento analgésico de dolor crónico se activan los receptores CB1 en las neuronas a nivel encefálico y médula espinal, inhibiendo la liberación de GABA, glutamato y glicina al espacio sináptico, disminuyendo la sensibilidad del dolor.

A nivel de tejidos periféricos, la activación de receptores CB2 interactúa con el sistema inmunológico para aliviar el dolor inflamatorio (Euren, 2017). Uno de los cannabinoides más estudiado ha sido el THC en uso analgésico; Estudios científicos han demostrado que dosis bajas de dicho fitocannabinoides con dosis subterapéuticas de morfina, producen una importante potencialización de efecto antinociceptivo. Esta sinergia está mediada por receptores y se puede bloquear con antagonistas tanto cannabinoides como opioides.

Este grupo de pacientes con enfermedades crónicas paliativas degenerativas requieren calidad de vida, los fitocannabinoides disminuyen la ansiedad y depresión, aparte de mejorar síntomas físicos (Osorio y Tangarife, 2009); (Blass, 2008); (Grotenhermen, 2010); (Miller, 2002), según algunos estudios el CBD (cannabidiol) se relaciona con el sistema serotoninérgico, se une a receptores específicos de serotonina 5HT1A como agonista moderado, estimulando la producción de serotonina para control de la depresión, estrés, ansiedad (Russo, 2005); (Resstel, 2009); (Pelz, 2017); (Schier, 2014).

Los receptores CB1 están ampliamente distribuidos en el cerebro, con una relación estrecha en la regulación del sueño; de manera particular parece aumentar el sueño delta y el sueño MOR (movimientos oculares rápidos), el uso terapéutico con cannabinoides tiene un gran potencial terapéutico para el trastorno del sueño (Prosperó, 2011).

Objetivos: Por medio del uso terapéutico alternativo y coadyuvante con fitocannabinoides se ha tratado de brindar a la población paliativa mejor calidad de vida, buscar confort, alivio de síntomas, disminución del dolor y sufrimiento.

Metodología: La investigación es de tipo retrospectivo, descriptivo, analítico. Se obtuvo información por medio de KANNAB S.A.S, 6 pacientes paliativos con diagnósticos oncológicos y no oncológicos en fase terminal, brindándoles acompañamiento a algunos pacientes hasta su fallecimiento. El número de personas tratadas con síntomas de dolor crónico, insomnio, depresión. Se utilizó soluciones oleosas de extracto de cannabis: Cannabis no psicoactivo: 174

mg de CBD, 7.3 mg de THC y 9.9 mg de CBG (1000 ppm), Cannabis psicoactivo: 40 mg de THC y 2 mg de CBD Resultados: Se analizó el caso de los 6 pacientes paliativos por medio de las historias clínicas de KANNAB S.A.S Manizales, 4 pacientes con diagnósticos de carcinomas metastásicos, 2 de ellos enfermedades no oncológicas degenerativas irreversibles, para manejo inicial del dolor crónico, observamos que se pudo disminuir dosis de analgésicos tradicionales y tratar de estabilizar su estado de animo e insomnio.

---

**Palabras Clave:** cannabis, cuidados paliativos, dolor, depresión, calidad de vida

---

## INTRODUCCIÓN

Los cuidados paliativos se encargan de la atención integral multidisciplinaria, a pacientes con una enfermedad amenazante para la vida, a través de la prevención, alivio al dolor, y síntomas de sufrimiento para el paciente y su familia; con el objetivo de lograr mejorar la calidad de vida, y calidad de muerte digna. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como “el enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento, por medio de la identificación temprana y la impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales” (OMS, 2010). Con esta población se puede realizar un manejo con fitocannabinoides buscando efectos antitumorales o paliar los efectos secundarios a terapias fuertes de radiación a las cuales están sometidos, control de dolor, depresión, irritabilidad, ansiedad, insomnio, estrés, anorexia, náuseas, vómito, pérdida de peso producidos por las quimioterapias. En estos casos es importante la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas con fitocannabinoides para el control del dolor, mejorando la calidad de vida y muerte digna, disminuyendo algunos síntomas asociados al dolor.

## 1. DISERTACIÓN

### 1.1. Cuidados paliativos y fitocannabinoides

La transición epidemiológica de enfermedades crónicas degenerativas e irreversibles , que no responde a un tratamiento curativo, con un pronóstico de vida limitado, implica retos importantes para la medicina preventiva y curativa en el sector de atención en salud, requiere inclusión de programas que fomenten una mayor cobertura de atención integral. Es importante destacar que los cuidados paliativos (CP) no deben limitarse a los últimos días de vida, sino aplicarse progresivamente a medida que la enfermedad crónica avanza y en función de las necesidades del paciente y su familia. Se debe realizar manejo integral primordial para control del dolor, síntomas de sufrimiento, problemas físicos, emocionales, sociales y espirituales. Los cuidados paliativos afirman la vida y consideran la muerte como un proceso normal: ni acelerar ni retrasar la muerte, solo poder mantener calidad de vida lo mejor posible hasta la muerte (EAPC, 2010).

Según la OMS, se estima que aproximadamente de los 40 millones de personas que necesitan CP cada año el 39% tienen enfermedades cardiovasculares, 34% tienen cáncer, 10% tienen neumopatías, 6% tienen VIH/sida, 5% tienen diabetes. De dicha población el 86 % de quienes necesitan CP no los reciben, el 83% de la población mundial no tiene acceso al alivio del dolor, 98% de los niños que necesitan CP viven en países de ingresos bajo y medianos. Los

obstáculos de la atención paliativa se debe a el escaso conocimiento de la población sobre los mismo, obstáculos culturales y sociales como las creencias sobre el dolor y la muerte, insuficiente competencia y capacidad de los profesionales sanitarios, reglamentaciones excesivas restrictivas de la analgesia con opioides, falta de apoyo e integralidad familiar que afrontan la enfermedad del paciente (OMS, 2010).

Según la OMS la atención paliativa debe ser holística, integral, universal, individualizada, adaptada a cada persona para alivio del dolor, sufrimiento y síntomas asociados, afirmar la vida y considerar la muerte como un proceso normal, no intentar ni acelerar ni retrasar la muerte, integrar aspectos biopsicológicos y espirituales del cuidado del paciente, ofrecer un sistema de apoyo para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte, ofrecer un sistema de apoyo para ayudar a la familia a adaptarse durante la enfermedad del paciente y en su propio duelo.

El paciente paliativo se caracteriza por presentar diversos síntomas y molestias que les produce un estado complejo de sufrimiento, amenazando su integridad, con sentimiento de impotencia, agotamiento de recursos personales y psicosociales. El abordaje terapéutico paliativo es holístico, para el control y manejo biopsicosocial realizado por profesionales de la salud con conocimientos básicos sobre el tratamiento de diferentes áreas alopáticas y complementarias (alterativas y espirituales), para mejorar su sintomatología y calidad de vida (Locan, 2007).

La OMS define Medicina Complementaria y Alternativa como el “conjunto amplio de practicas de atención de salud que no forman parte de la propia tradición del país y no están integradas en sistema sanitario principal” , y la Medicina Tradicional como “todo conjunto de conocimientos, aptitudes y practicas en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para el prevención, diagnóstico, mejoría o tratamiento de enfermedades físicas o mentales (Organización Mundial de la Salud, 2018). En España, la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la terapia complementaria la define como “el conjunto de practicas, enfoques, conocimientos, creencias sanitarias diversas que incorporan medicinas basadas en plantas, animales y/o minerales, terapias espirituales, técnicas manuales y ejercicios aplicados de manera individual o en combinación para mantener el bienestar, además de tratar, diagnosticar y prevenir las enfermedades” (AECC, 2016).

En este momento las terapias complementarias cada vez son mas utilizadas para diferentes fines, que llevan al objetivo principal de mejorar algunos síntomas y su calidad de vida de quienes padecen esta condición, por eso es conveniente que los profesionales de la salud tengan una base de conocimientos suficientes para orientar al paciente y su familia. En el grupo de las Terapias biológicas, encontramos un importante campo debatido a nivel mundial, investigativo, científico y terapéutico con fitocannabinoides para mejorar la salud, dar bienestar, prevenir y controlar enfermedades, mejorar y aliviar síntomas de estas enfermedades; En cuidados paliativos, paliar síntomas agresivos a este grupo de pacientes, como opción terapéutica complementaria o alternativa mas utilizada en los últimos años. En Colombia la Ley 1787 de 2016 y el Decreto 613 de 2017 reglamenta el uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio colombiano, permitiendo el tratamiento de pacientes con enfermedades crónicas, terminales y paliativas, bajo formulación magistral elaborada por un medico (Decreto Ley N° 1787, 2016); (Decreto 613, 2017).

La planta de Cannabis Sativa ha sido utilizada como medicina desde la antigüedad, los avances recientes de la ciencia, bioquímica y farmacología del sistema fisiológico endocannabinoide de comunicación intercelular, funciona como sistema neurotransmisor regulador homeostático del cuerpo, que se encuentra en diferentes órganos y tejidos. El sistema endocannabinoide juega un papel importante en muchos aspectos funcionales neuronales, incluyendo el aprendizaje, memoria, emoción, neuroprotector, propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antiespasmódico, antitumoral, antiemético, ansiolítico, inmunomodulador, antioxidante, estimulante o inhibidor del apetito. En función de esto , los usos potenciales son:

- Enfermedades neurológicas: Epilepsia, Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple, Corea de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica), Síndrome de Tourette, Autismo, Trastorno de hiperactividad con déficit de atención.
- Enfermedades digestivas y de estado nutricional: Enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias del intestino, náuseas y vómito (vinculadas a distintas condiciones clínicas), anorexia-caquexia.
- Enfermedades de la piel: Dermatitis, Prurito, Psoriasis
- Trastornos de Salud Mental y Adicción: Síndrome de estrés postraumático, ansiedad y depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno afectivo bipolar, insomnio, Adicciones a químicos.
- Dolor: Dolor crónico oncológico y no oncológico, neuropático, metastásico, migraña, fibromialgia.
- Enfermedades Autoinmunes: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoridea, diabetes mellitus tipo II, Glaucoma, VIH-SIDA
- Enfermedades Óseas: Osteoporosis, osteartrosis, artrosis
- Cáncer y cuidados paliativos: efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia (náuseas, vómito, malestar general, dolor crónico, depresión, anorexia, insomnio), coadyudante de la quimioterapia, VIH-SIDA (en estadio terminal), acompañamiento de estadios terminales de múltiples causas (Arévalo, 2002); (Grotenhermen y Russo, 2002); (Mechoulam, 2005); (Di Marzo, 2014); (Russo y Grotenhermen, 2006); (El Sohly MA, 2007).

En el grupo de pacientes con cáncer y cuidados paliativos, requieren un manejo integral para aliviar su sufrimiento y dolor crónico. Con los fitocannabinoides se puede atenuar diferentes tipos de dolor (neuropático o inflamatorio) y el propio sistema endocannabinoide puede ser modulado a nivel periférico, medular y supraespinal por varios estados de dolor crónico. En la médula espinal, la activación de los receptores CB1 reduce la transmisión del dolor a través de las neuronas del área dorsal, impidiendo que las señales ascendentes del dolor alcancen estructuras superiores dentro del sistema nervioso central. Los cannabinoides también activan estructuras supraespinales, incluyendo la materia gris periacueductal y la amígdala. Dada la gran cantidad de datos preclínicos disponibles e informes individuales que se utilizan con el cannabis para estados de dolor crónico e intratable (Youssef, 2011).

Los cannabinoides, actúan en el organismo imitando a los compuestos endógenos endocannabinoides, mediante la activación de receptores específicos situados en la superficie celular. En pacientes con cáncer, mejoran las náuseas y vómitos provocados por quimioterapia, estimulan el apetito, disminuye las náuseas, vomito y dolor. Los cannabinoides inhiben el

crecimiento del tumores en experimentos realizados en animales de laboratorio. En acciones antitumorales como la muerte por apoptosis de las células neoplásicas, inhibición de la angiogénesis del tumor. En la población paliativa se presentan varios síntomas aparte del dolor característicos en etapa final de la vida como síntomas de ansiedad, irritabilidad, angustia y depresión que afectan directamente el estado de ánimo. Los fármacos cannabinoides han demostrado actividad antidepressiva, inhibiendo la recaptación de serotonina (Osorio y Tangarife, 2009). Se ha observado que el uso terapéutico con fitocannabinoides son capaces de inducir las fases del sueño delta y sueño MOR (sueño con movimientos oculares rápidos) sin causar sonambulismo, somnolencia residual y efectos negativos en la memoria; los receptores CB1 se activan en la alteración del sueño, considerando que el THC puede tener un potencial terapéutico ansiolítico e inductor del sueño (Prospeéro, 2011) .

## **2. MATERIALES Y METODOS**

Se tomaron los registros de la base de datos de KANNAB S.A.S medicina integral de Manizales – Caldas, (Colombia), entre 20 de Febrero del 2018 y 30 de Septiembre 2018, manejados con solución oleosa de extracto de cannabis para control de dolor paliativo oncológico (4 pacientes) y no oncológico (2 pacientes), se utilizó la escala del dolor numérica (Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 2008) antes del tratamiento con soluciones oleosas de extracto de cannabis (2 concentraciones): CNP1 contiene 174 mg de CBD, 7.3 mg de THC; CP1 contiene 2 mg CBD, 30 mg THC, y los valores de la escala numérica durante el tratamiento. En dos pacientes paliativos con dolor oncológico se hizo control durante 40 y 60 días, mejoría de otros síntomas como insomnio y depresión asociados a sus patologías de base. A continuación se describe en la siguiente tabla algunos datos importantes para el análisis de 2 pacientes paliativos con dolor oncológico y 2 pacientes paliativos no oncológicos, con las siguientes características: antecedentes patológicos, medicamentos analgésicos tradicionales (dosis por miligramos /día), escala numérica del dolor antes y después del tratamiento con extracto de cannabis; a los 15 y 20 días posteriores al tratamiento con fitocannabinoides, se realiza reajuste de analgésicos tradicionales.

A los 2 pacientes paliativos con dolor oncológico se decidió excluirlos por el tiempo de evolución terapéutica muy reducida a 7 días, con información no clara hasta su fallecimiento, sin embargo a pesar del poco tratamiento con cannabis medicinal se logro leve analgesia y mejoría emocional.

(Todo este grupo de pacientes reportados y estudiados fallecieron)

Tabla 1: pacientes paliativos con dolor no oncológico

Antecedentes Patológicos	Analgésicos (mg /día)	Escala de dolor (antes)	Cannabinoides (mg/día)	Escala de dolor (después)	Analgésicos (mg/día)	Reducción de otros síntomas
-Alzheimer -Osteartrosis severa -Síndrome de inmovilidad -EPOC OR, GOLD D OR -Dolor crónico -Depresión	-Oxicodona 10 mg, vía oral cada 8 horas =30 mg /día -Tramadol gotas (100 mg/ml, 1 gota = 5 mg), vía oral 3 gotas cada 12 horas = 30 mg/día	8	-CPI (THC 40 mg, CBD 7.3 mg) (1 gota = 2.1 mg), vía sublingual 5 gotas cada 8 horas =31.5 mg/día	4	-Oxicodona tab 10 mg, vía oral cada 12 horas =20 mg /día -Tramadol suspendido	Depresión
-Artritis Reumatoidea seropositiva severa -Hipertensión arterial -Osteoporosis severa -Fractura cadera derecha -Dolor crónico -Depresión	-Acetaminofen 500 mg + Hidrocodona 5 mg, vía oral cada 6 horas = 1020 mg/día	7	CNP1 (CBD 173 mg, THC 7.3mg) (1 gota = 9.4 mg), vía sublingual 6 gotas cada 6 horas = 225 mg/día	3	-Acetaminofen 500 mg + Hidrocodona 5 mg, vía oral cada 12 horas = 510 mg/día	Depresión

Fuente: (Bolaños, 2018)

Tabla 2: pacientes paliativos con dolor oncológico

Antecedentes patológicos	Analgésicos (mg /día)	Escala del dolor (Antes)	Cannabinoides (Mg/día)	Escala de dolor (después)	Analgésicos (Mg/día)	Reducción de otros síntomas
-Cáncer de próstata maligno con metástasis óseo (en caja torácica) -Osteartrosis severa -Síndrome de inmovilidad -EPOC GOLD D OR -Dolor crónico -Depresión -Insomnio	-Tramadol gotas (100 mg/ml, 1 gota = 5 mg), vía oral 10 gotas cada 6 horas = 200 mg/día	9	-CP1 (THC 40 mg, CBD 7.3 mg) (1 gota = 2.1 mg), vía sublingual 3 gotas cada 12 horas =12.6 mg/día  - CNP1 (CBD 173 mg, THC 7.3mg) (1 gota = 9.4 mg), vía sublingual 6 gotas cada 6 horas = 225 mg/día	3	- Tramadol suspendido	Depresión Insomnio
-Carcinoma adenomucoso esofágico, neoplasia gástrica avanzada con metástasis cerebral y peritoneal -Dolor crónico -Síndrome emético -Anorexia -Depresión -Insomnio	- Morfina 10 mg, vía subcutánea 5 mg cada 6 horas =20 mg/día	9	-CP1 (THC 40 mg, CBD 7.3 mg) (1 gota = 2.1 mg), vía sublingual 8 gotas cada 6 horas =67.2 mg/día  - CNP1 (CBD 173 mg, THC 7.3mg) (1 gota = 9.4 mg), vía sublingual 5 gotas cada 8 horas = 141 mg/día	5	- Morfina 10 mg, vía subcutánea 3 mg cada 8 horas =9 mg/día	Depresión Insomnio

Fuente: (Bolaños, 2018)

## **RESULTADOS**

En el resultado de los pacientes paliativos con dolor no oncológico, manejado con fitocannabinoides CP1 y CNP2, basados en la escala numérica del dolor con valores de 7 y 8, antes del tratamiento, logrando disminuir dosis de los medicamentos analgésicos tradicionales (El primer paciente con dosis inicial de oxicodona 30 mg/día y tramadol 30 mg/día, dosis posterior al tratamiento de extracto de cannabis, disminuyó la dosis de oxicodona a 20 mg/día y suspensión de tramadol. El segundo paciente con dosis inicial de acetaminofen + hidrocodona 1020 mg /día, logrando una disminución de acetaminofen + hidrocodona 510 mg/día, posterior a la administración de fitocannabinoides), se obtuvo reducción del dolor según la escala numérica a 3 y 4, además disminución de síntomas depresivos. Los pacientes paliativos de dolor oncológico, con valores iniciales según la escala de dolor de 9 puntos, antes del tratamiento con fitocannabinoides CP1 y CNP1, logrando disminuir valores de 3 y 5 según dicha escala, al igual que la dosis de los analgésicos alopáticos (El primer paciente inició dosis de tramadol 200 mg/día, posterior al tratamiento con extracto de cannabis se suspendió el tramadol. El segundo paciente con dosis inicial de morfina 20 mg/día, posterior a la administración de con fitocannabinoides, se logró disminuir dosis de morfina a 9 mg/día), además modulación de síntomas depresivos e insomnio

## **CONCLUSIONES**

Los estudios realizados con cannabis medicinal son múltiples en diferentes patologías y síntomas asociados a enfermedades, pero se encontró muy pocas citas bibliográficas investigativas del uso terapéutico con fitocannabinoides en cuidados paliativos, considerando ser una población vulnerable, en muchos casos los pacientes no tienen la capacidad de tomar decisiones, encontrando durante la intervención restricciones por parte de los familiares, condiciones críticas de salud, difícil acceso a pacientes paliativos en las diferentes instituciones prestadoras de servicio de salud, mal pronóstico de vida por su inestabilidad clínica, como algunas causales de exclusión. Sin embargo para llevar a cabo este análisis investigativo, se tomó las bases de datos en las historias clínicas de algunos pacientes paliativos oncológico y no oncológicos de KANNAB S.A.S – Manizales, con dolor crónico, a quienes se indicó manejo coadyudante con fitocannabinoides ricos en concentración de THC y CBD (según sus patologías de base y necesidad individual), logrando disminución de valores numéricos que cuantifican el dolor según la aplicación de la escala del dolor numérica en los pacientes tratados antes de después de la administración de fitocannabinoides, reducción de dosis analgésicos tradicionales, mejorando su calidad de vida, con modulando el estado de animo y regulación del sueño.

Para el análisis de datos recopilados, en el momento de la consulta y asesoría médica, el paciente o familiar responsable del firma un documento de consentimiento informado, autorizando el uso y divulgación del caso clínico, excepto la información de identificación personal, con el fin de contribuir al análisis investigativo y académico.

## **EXPRESIONES DE GRATITUD**

A los pacientes y familiares quienes autorizaron el análisis de cada caso, para el aporte académico investigativo. Al equipo KANNAB S.A.S por el respaldo y contribución de este estudio.



## REFERENCIAS

Arévalo, A. et al. Guía Básica sobre los Cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Complutense de Madrid. 2002.

Asociación Española Contra el Cáncer [Internet].AECC. [actualizado 22 Abr 2016; citado 15 Nov 2015] Terapias complementarias y alternativas. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/terapiascomplementariasyalternativas/Paginas/terapiascomplementariasyalternativas.aspx>

Blass C. Tratando la depresión con cannabinoides. *Cannabinoids* 2008;3(2):8-10.

Decreto 613 de 2017. Por el cual se reglamenta la Ley 1787 de 2016 y se subroga del Título 11 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, en relación con el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis. Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. 10 de Abril 2017.

Decreto Ley N° 1787. Por medio del cual se reglamenta el acto legislativo 02 de 2009. República de Colombia. 6 de Julio 2016.

Di Marzo V, et al. *The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators*. Cambridge, Massachusetts: Academic Press. Imprint of Elsevier, 2014.

El Sohly MA. *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007.

Euren D, et al. Paciente que usan Cannabis sativa sp. con fines medicinales en Cuidados Paliativos, Hospital Gustavo Fricke: Resultados de una encuesta local. *Rev Chil Salud Pública* 2017; Vol 21 (2):135-141

Grotenhermen F, Russo E (Eds). *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*. New York, New York: Routledge Publishing (Imprint of Taylor & Francis Group), 2002.

Grotenhermen F. Los cannabinoides en el dolor por cáncer. *Internacional Association for Cannabinoides Medicines. Cannabinoides* 2010;5 (OMS, 2010): 1-3

Informe del grupo de trabajo de la EAPC para la formación médica. Recomendaciones de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) para el desarrollo de la especialidad en medicina paliativa. *Med Paliat.* 2010;17:103-18.

Locan.P. et al. Cuidados paliativos y medicina intensiva en la atención al final de la vida del siglo XXI. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Pamplona* .2007; 30 (Supl.3): 113-128

Mechoulam R. *Cannabinoids as Therapeutics*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Publishers. Imprint of Springer Science Business Media, 2005.

Miller. J, et al. Dimerization of G protein-coupled receptors: CB1 cannabinoid receptors as an example. *Chem Phys Lipids*. 2002 Dec 31; 121 (1-2):83-9

Ministerio de Sanidad y Consumo de España. *Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Primera ed. Bilbao: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Pag 223

Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Zhang X. [actualizado 2018; citado 10 Agosto 2018.] Organización Mundial de la Salud: Medicina tradicional. Disponible en: [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/).

Organización Mundial de la Salud. *Programas Nacionales de Control del . Cáncer: Políticas y directrices de gestión.* ; 2010.

Osorio J, Tangarife H. Cannabis, una opción terapéutica. *Biosalud*, Vol 8, enero-diciembre, 2009.pa 166-177

Pelz.MC, et al. Assessing the role of serotonergic receptors in cannabidiol's anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav*. 2017 Aug. 73:111-118. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.04.045.

Prospeéro. O. et al. Insomnio, Estrés y cannabinoides. *Salud Mental*. Vol 34. N. 3 (2011): 211-218

Resstel. L, et al. 5-HT 1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Journal List. Bt J Pharmacol*. Vol 156 (OMS, 2010); 2009 Jan. PMC 2697769.

Russo. EB. et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. 2005 Aug; 30 (8):137-43

Schier AR, et al. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol Discord Drug Targets*. 2014; 13 (6) 953-60

*The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside*. Haworth Series in Integrative Healing. E. Russo and F. Grotenhermen Eds. Julio, 2006.

Youssef FF, et al. From Cannabis to the Endocannabinoid System: Refocussing Attention on Potential Clinical Benefits. *West Indian Med J*. 2011;60:264